

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Maria DALKO, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: AMINES, USES THEREOF

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☒ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):
- | | |
|------------------------|-------------------|
| <u>Application No.</u> | <u>Date Filed</u> |
| 60/428,744 | November 25, 2002 |
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
France	02 14321	November 15, 2002

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SHIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Richard L. Treanor

Registration No. 36,379

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 2EC999

REMISE DES PIÈCES DATE 15 NOV 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0214321 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 15 NOV. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL Emmanuelle RENARD - D.I.P.I 6, rue Bertrand Sincholle 92585 CLICHY cedex France	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02366/ER			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition, notamment cosmétique, comprenant une amine secondaire ou tertiaire.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'ORÉAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	14, rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2



Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 15 NOV 2002

LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0214321

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 260899

V s références pour ce dossier :
(facultatif)

OA02366/ER

6 MANDATAIRE

Nom

RENARD

Prénom

Emmanuelle

Cabinet ou Société

L'ORÉAL

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

6 rue Bertrand Sincholle

Code postal et ville

92585

CLICHY Cedex

N° de téléphone (facultatif)

01.47.56.71.73

N° de télécopie (facultatif)

01.47.56.73.88

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui☒ Non

Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé☒☐

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques

☐ Oui☒ Non**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission
pour cette invention ou indiquer sa référence) :Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

Emmanuelle RENARD

15 Novembre 2002

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

M. MARTIN

La présente invention concerne de nouvelles amines secondaires ou tertiaires, ainsi qu'une composition, adaptée à une application topique sur la peau, comprenant au moins une telle amine dans un milieu physiologiquement acceptable.

- 5 Elle concerne également l'utilisation d'une telle amine dans une composition adaptée à une application topique sur la peau, comme agent destiné à lisser les rides et ridules, en particulier les rides et ridules d'expression.

10 Les femmes, voire même les hommes, ont tendance actuellement à vouloir paraître jeunes le plus longtemps possible et cherchent par conséquent à estomper les marques du vieillissement de la peau, qui se traduisent notamment par des rides et des ridules. A ce sujet, la publicité et la mode font état de produits destinés à garder le plus longtemps possible une peau éclatante et sans ride, marques d'une peau jeune, d'autant plus que l'aspect physique agit sur le psychisme et/ou sur le moral.

15 Jusqu'à présent, on traitait les rides et les ridules à l'aide de produits cosmétiques contenant des actifs agissant sur la peau, par exemple en l'hydratant ou en améliorant son renouvellement cellulaire ou encore en favorisant la synthèse, ou en prévenant la dégradation, des fibres de soutien qui composent le tissu cutané.

20 Bien que ces traitements permettent d'agir sur les rides et ridules dues au vieillissement chronologique ou intrinsèque, ainsi que sur celles dues au photo-vieillissement, ils n'ont pas d'effet sur les rides et ridules d'expression, lesquelles nécessitent une intervention sur la composante contractile musculaire des rides
25 présente dans la peau.

Jusqu'à présent, le seul moyen couramment utilisé pour agir sur les rides d'expression est la toxine botulique qui est notamment injectée dans les rides de la glabelle qui sont les rides inter-sourcillières (voir J.D. Carruthers et al., J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992,
30 18, pp. 17-21). Les dermatologues ont aussi parfois recours à des implants d'acide hyaluronique ou d'acide polylactique.

Ces techniques ont toutefois l'inconvénient de nécessiter le recours à un praticien.

35 Dans l'optique de proposer des solutions plus simples d'utilisation que ces techniques médicales, la Demanderesse a proposé divers composés susceptibles d'offrir un effet

myorelaxant lorsqu'ils sont appliqués topiquement sur la peau, permettant ainsi d'agir par une autre voie sur les rides d'expression. Parmi ces composés, on peut notamment citer les antagonistes des récepteurs associés aux canaux calciques (FR-2 793 681), et en particulier le manganèse et ses sels (FR-2 809 005) et l'alvérine (FR-2 798 590) ; et les agonistes des récepteurs associés aux canaux chlore, dont la glycine (EP-0 704 210) et certains extraits d'Iris pallida (FR-2 746 641).

Il reste toutefois le besoin de disposer de composés efficaces pour lisser ou estomper les rides et ridules d'expression.

10

Or, la Demanderesse a découvert avec étonnement que certaines amines secondaires et tertiaires permettaient de satisfaire ce besoin.

On connaît, certes, du document EP-1 090 630 des amines secondaires et tertiaires qui ont la propriété d'augmenter la synthèse de collagène par les fibroblastes et d'hydrater la peau et sont de ce fait utiles contre la peau sèche et la dermatite atopique, mais aussi contre les rides. De manière analogue, le document EP-0 691 327 divulgue une famille très vaste d'amines mono-, di- ou trisubstituées décrites comme efficaces pour lisser les rides. Il n'est pas suggéré que les amines divulguées dans ces documents puissent avoir un quelconque effet sur les rides et ridules d'expression, au contraire des amines objet de la présente invention qui constituent une sélection parmi la très vaste famille d'amines divulguée dans EP-1 090 630 et EP-0 691 327.

On connaît par ailleurs du document WO 93/05763 certaines amines di- et trisubstituées par au moins deux chaînes portant chacune au moins un groupe hydroxy. Ces amines augmentent la différenciation des kératinocytes, limitent l'épaississement UV-induit de l'épiderme et sont utiles pour prévenir et traiter les rides induites par le rayonnement UVB. Il n'est pas suggéré que ces amines, différentes de celles objet de la présente invention en ce sens qu'elles ne comprennent pas de groupement phényle, aient un quelconque effet sur les rides et ridules d'expression.

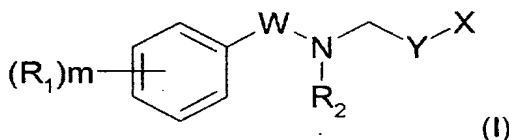
La Demanderesse a maintenant découvert qu'en sélectionnant certaines amines secondaires et tertiaires de structure simple, il était possible d'obtenir des compositions cosmétiques efficaces pour lisser les rides et ridules d'expression.

Il a, certes, été décrit précédemment par la Demanderesse l'utilisation de l'alvérine, qui est une amine trisubstituée, comme agent myorelaxant destiné à lisser les rides d'expression. Toutefois, à la différence des composés objet de la présente invention,

5 l'alvérine est une amine substituée par deux chaînes aralkyles. Or, il n'était pas évident que l'activité myorelaxante de l'alvérine soit augmentée par substitution dans sa molécule d'une chaîne alkyle à une chaîne aralkyle.

La présente invention a donc pour objet de nouvelles amines secondaires ou tertiaires

10 de formule (I) :



dans laquelle :

15 R_1 désigne un groupe alkyle en C_1 - C_8 , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ou un groupe $-CN$, $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}-CO-R_{12}$, $-NR_{11}-CO-NR_{12}R_{13}$ ou $-CF_3$ ou un atome d'halogène,

où R_{11} , R_{12} et R_{13} désignent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 , linéaire ou ramifié, ou un groupe aryle éventuellement

20 substitué par un groupe $-OR$, $-NRR'$, $-COOR$ ou CF_3 ,

où R et R' désignent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 , linéaire ou ramifié,

R_2 désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C_1 - C_{12} , non substitué,

25 W est une chaîne alkylène ou alkénylène en C_2 - C_4 ,

X est un groupe $-OR_{11}$ ou $-NR_{11}R_{12}$, où R_{11} et R_{12} ont la signification indiquée ci-dessus,

Y désigne une chaîne alkylène ou alkénylène en C_{11} - C_{20} , linéaire ou ramifié, non substituée,

30 m est un entier compris entre 0 et 5,

étant entendu que, lorsque m est non nul, les groupes R_1 peuvent être identiques ou différents,



ou son sel d'addition avec un acide.

Dans la formule (I), les groupes alkyle peuvent être choisis, selon le cas, parmi les groupes : méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle,
5 pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle.

De son côté, le groupe aryle peut être un groupe phényle.

La chaîne alkylène ou alkénylène en C_2-C_4 est en particulier une chaîne éthylène,
10 triméthylène, tétraméthylène, vinylène, ou propénylène.

L'atome d'halogène peut être un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Comme sels du composé de formule (I), on peut citer les sels obtenus par addition du
15 composé de formule (I) avec un acide inorganique, choisi notamment parmi les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique et phosphorique, ou avec un acide organique, choisi en particulier parmi les acides succinique, fumarique, lactique, glycolique, citrique et tartrique.

20 Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, le composé de formule (I) est tel que l'une au moins des conditions suivantes est satisfaite :

- $m = 0$ ou 1 ,
- R_1 est un groupe $-OR_{11}$ où R_{11} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,
- 25 • R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 , linéaire ou ramifié, saturé, non substitué,
- W est une chaîne alkylène ou alkénylène en C_2-C_4 ,
- X est un groupe $-OR_{11}$ où R_{11} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,
- 30 • Y est une chaîne alkylène en $C_{11}-C_{15}$, ramifiée, non substituée.

De façon plus préférentielle encore, le composé de formule (I) est tel que :

- $m = 0$ ou 1 ,
- R_1 est un groupe $-OH$ ou $-OCH_3$,
- 35 • R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe éthyle,

- W est une chaîne triméthylène ou propénylène,
- X est un groupe -OH,
- Y est une chaîne alkylène en C₁₁-C₁₂, ramifiée, non substituée.

5 Selon une forme d'exécution particulièrement préférée de l'invention, le composé de formule (I) est tel que : $m = 0$; R₂ est un groupe éthyle ; X = OH ; Y est une chaîne dipentylméthylène ; et W est une chaîne triméthylène.

Les amines de formule (I) peuvent être préparées selon des procédés analogues aux
10 schémas réactionnels présentés sur les figures 1 à 3 annexées et à ceux décrits dans les Exemples 1 à 9 ci-après.

L'invention concerne également une composition, adaptée à une application topique sur la peau, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un
15 composé de formule (I) dans laquelle W peut en outre désigner une chaîne méthylène.

La quantité d'amine de formule (I) utilisable selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure. Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser cette amine en une quantité représentant de 0,01% à
20 10% du poids total de la composition, préférentiellement en une quantité représentant de 0,05% à 5% du poids total de la composition, plus préférentiellement en une quantité représentant de 0,1% à 2% du poids total de la composition.

La composition selon l'invention est adaptée à une application topique sur la peau et
25 elle contient donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau et éventuellement avec ses phanères (cils, ongles, cheveux) et/ou les muqueuses.

Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement
30 utilisées dans le domaine cosmétique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution huileuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont



préparées selon les méthodes usuelles. On préfère utiliser selon cette invention une composition sous la forme d'une émulsion huile-dans-eau.

- Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau.
- 10 De façon connue, la composition utilisée selon l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles
- 15 classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse ou dans les vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées des amines de formule (I) selon l'invention.
- 20 Lorsque la composition utilisée selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi
- 25 ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- 30 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi
- 35 utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

5

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles
10 modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Comme actifs, il sera avantageux d'introduire dans la composition utilisée selon l'invention au moins un composé choisi parmi : les agents desquamants ; les agents
15 hydratants ; les agents dépigmentants ou propigmentants ; les agents anti-glycation ; les inhibiteurs de NO-synthase ; les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation ; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes ; d'autres agents myorelaxants ; les agents tenseurs ; les agents anti-
20 pollution et/ou anti-radicalaire ; les agents agissant sur la microcirculation ; les agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules ; et leurs mélanges.

La composition selon l'invention peut également renfermer des filtres UVA et/ou UVB, sous forme de composés organiques ou inorganiques, ces derniers étant
25 éventuellement enrobés pour les rendre hydrophobes.

Les agents photoprotecteurs organiques plus particulièrement préférés sont choisis parmi les composés suivants (identifiés sous leur nom CTFA) : Ethylhexyl Salicylate, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Octocrylene, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid,
30 Benzophenone-3, Benzophenone-4, Benzophenone-5, 4-Methylbenzylidene camphor, Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid, Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetra-sulfonate, la 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonate de diisobutyle)-s-triazine, Anisotriazine, Ethylhexyl triazone, Diethylhexyl Butamido Triazone, Méthylène bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphénol, Drometrizole Trisiloxane, 1,1-dicarboxy (2,2'-
35 diméthyl-propyl)-4,4-diphénylbutadiène, et leurs mélanges.



Les agents photoprotecteurs inorganiques peuvent être choisis parmi des pigments ou bien encore des nanopigments (taille moyenne des particules primaires: généralement entre 5 nm et 100 nm, de préférence entre 10 nm et 50 nm) d'oxydes
5 métalliques enrobés ou non comme par exemple des nanopigments d'oxyde de titane (amorphe ou cristallisé sous forme rutil et/ou anatase), de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium qui sont tous des agents photoprotecteurs UV bien connus en soi. Des agents d'enrobage classiques sont par ailleurs l'alumine et/ou le stéarate d'aluminium.

10

Comme cela sera démontré dans les Exemples ci-après, la Demanderesse a mis en évidence un effet myorelaxant des amines de formule (I) selon l'invention, qui permet d'envisager leur utilisation, plus particulièrement dans le lissage des rides et ridules d'expression.

15

L'invention a donc aussi pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins une amine de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle W peut en outre désigner une chaîne méthylène, dans une composition adaptée à une application topique sur la peau, comme agent destiné à lisser les rides et ridules, en particulier d'expression.

20

Elle a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique d'une peau ridée, comprenant l'application topique sur ladite peau d'une composition telle que définie précédemment dans laquelle W peut en outre désigner une chaîne méthylène.

25

La composition selon l'invention est avantageusement destinée à être appliquée sur les zones du visage ou du front marquées par des rides et ridules d'expression, et/ou sur les personnes présentant des rides et ridules d'expression.

30

Les rides et ridules concernées sont de préférence celles disposées radialement autour de la bouche et/ou des yeux, en particulier les rides de la patte d'oie, et/ou situées au niveau du front, en particulier la ride dite du lion, située au niveau de la glabelle, dans l'espace inter-sourcillier, et/ou disposées horizontalement sur le front.

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

35

EXEMPLES

Exemple 1 : synthèse du 6-[2-{ethyl-(3-phenyl-propyl)amino}-ethyl]-undecan-6-ol (composé 1)

5

Ce composé est préparé selon le schéma réactionnel présenté à la Figure 1.

a) Ethyl-(3-phenyl-propyl)-amine

1 équivalent de 3-phénylpropylamine (36,98 mmol ; 5,3 ml) commerciale, 1 équivalent
10 d'acétaldéhyde (36,98 mmol ; 2,1 ml) et 25 ml d'éthanol sont mélangés et chauffés à
50°C pendant 3 heures. On ajoute ensuite 1,4 équivalent de borohydrure de sodium
(9,320 mmol ; 353 mg) par petites spatules et on agite à température ambiante
pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis repris dans de l'eau ; on
15 sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et on concentre à sec.

On obtient ainsi 6,0 g de composé **10** sous forme d'une huile jaune (rendement :
99%).

b) 3-[ethyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propionate d'éthyle

20 A 1 équivalent d'ethyl-(3-phenyl-propyl)-amine (2,450 mmol ; 400 mg) solubilisé dans
10 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,5 équivalent de carbonate de potassium
(3,675 mmol ; 507 mg) et 2 équivalents de 3-bromopropionate d'éthyle (4,900 mmol ;
0,57 ml), puis on chauffe à 50°C sous agitation pendant 10 heures. Le milieu
25 réactionnel est dilué dans un grand volume de dichlorométhane, lavé avec une
solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séché sur sulfate de sodium
anhydre, filtré et concentré à sec. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice
(dichlorométhane / méthanol).

30 On obtient 100 mg composé **11** sous forme d'une huile jaune (rendement = 17 %).

c) 6-[2-(3-phenyl-propylamino)-ethyl]-undecan-6-ol

Dans un montage préalablement séché et sous atmosphère inerte, on verse 2
équivalents de copeaux de magnésium (15,2 mmol ; 370 mg) et on les recouvre
35 d'éther anhydre. On ajoute un cristal d'iode puis quelques gouttes de bromopentane;



on agite légèrement et on chauffe. Lorsque la réaction démarre, on ajoute le reste de bromopentane (2 équivalents ; 15,2 mmol ; 1,9 ml) dilué dans de l'éther anhydre. On laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure. Quand tout le magnésium s'est dissous, le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C, et on ajoute goutte à goutte 1
5 équivalent de 3-[ethyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propionate d'éthyle (7,6 mmol ; 2 g) dilué dans de l'éther anhydre. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et on agite pendant 15 minutes. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, puis une solution de chlorure d'ammonium à 0,1 M. On extrait la phase organique avec du dichlorométhane, on la lave par une solution de NaHCO₃ à 0,1 M, on la sèche sur
10 sulfate de sodium anhydre et on la concentre à sec. Le produit est purifié sur colonne de silice (2 % méthanol / 98 % dichlorométhane).

On obtient 200 mg de composé 1 sous forme d'une huile jaune (rendement = 8 %).

15 **Exemple 2 : Synthèse du 6-{2-(3-phenyl-propyl)amino-ethyl}-undecan-6-ol (composé 2)**

Ce composé est synthétisé selon le schéma réactionnel présenté à la Figure 2.

20 A 1 équivalent de 6-(2-amino-ethyl)-undecan-6-ol (6,657 mmol ; 1,43 g) **12** solubilisé dans 5 ml d'éthanol est ajouté goutte à goutte 1 équivalent de 3-phénylpropionaldéhyde (6,657 mmol ; 0,88 ml). Après agitation à température ambiante pendant 3 heures, 1,4 équivalent de borohydrure de sodium (9,320 mmol ; 353 mg) est ajouté par petites spatules et le milieu de nouveau agité à température
25 ambiante pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est mis à sec et l'huile obtenue est reprise dans de l'eau. La phase organique est extraite avec 2 fractions de 20 ml de dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec.

On obtient 1,8 g de composé 2 sous forme d'une huile jaune (rendement = 81 %).

30

Exemple 3 : Synthèse du 6-(2-{Ethyl-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino}-ethyl)-undecan-6-ol (composé 3)

Ce composé est préparé selon un schéma réactionnel analogue à celui présenté à la
35 Figure 1.

On prépare ainsi l'éthyl-(3-p-methoxy-phenyl-propyl)-amine) à partir de 3-p-methoxy-phenyl-propyl)-amine de manière analogue au composé **10** et le 3-[éthyl-(3- p-methoxy phenyl-propyl)-amino]-propionate d'éthyle de manière analogue au composé **11**. On
5 soumet ensuite l'ester obtenu aux mêmes réactions que le composé **11** pour obtenir le composé 3.

On obtient 250 mg de composé 3 sous forme d'une huile jaune (rendement : 8%).

10 **Exemple 4 : Synthèse du 6-{2-[3-(4-methoxy-phenyl)-propylamino]-ethyl}-undecan-6-ol (composé 4)**

Ce composé est préparé selon un schéma réactionnel analogue à celui présenté à la Figure 2, excepté que le 3-(4-methoxyphényl) propionaldéhyde est substitué au 3-
15 phénylpropionaldéhyde.

On obtient ainsi 1,9 g de composé 4 sous forme d'une huile jaune (rendement : 79%)/

20 **Exemple 5 : Synthèse du 6-{3-[éthyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-propyl}-undecan-6-ol (composé 5)**

On prépare le composé 5 de façon analogue au composé 1, excepté que le 3-bromopropionate d'éthyle est remplacé par du 4-bromobutyrate de méthyle.

25 On obtient 200 mg de composé 5 sous forme d'une huile jaune (rendement : 7%).

Exemple 6 : Synthèse du 6-[3-(3-phenyl-propylamino)-propyl]-undecan-6-ol (composé 6)

30 On prépare le composé 6 de façon analogue au composé 2, excepté que le réactif **12** est remplacé par le 6-(3-amino-propyl)undecan-6-ol.

On obtient 1,9 g de composé 6 sous forme d'une huile (rendement : 82%).



Exemple 7 : Synthèse du 6-(3-{Ethyl-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino}-propyl)-undecan-6-ol (composé 7)

On prépare le composé 7 de façon analogue au composé 1, en utilisant comme
5 produit de départ la 3-(4-méthoxy)phényl propylamine et en remplaçant le 3-bromopropionate d'éthyle par le 3-bromobutyrate d'éthyle.

On obtient 230 mg de composé 7 sous forme d'une huile jaune (rendement : 7%).

10 **Exemple 8 : Synthèse du 6-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-propylamino]-propyl}-undecan-6-ol (composé 8)**

Le composé 8 est préparé de façon analogue au composé 4, excepté que l'aldéhyde
de départ est mis à réagir avec le 6-(3-amino-propyl)-undecan-6-ol.

15

On obtient 1,9 g de composé 8 sous forme d'une huile (rendement : 76%).

Exemple 9 : Synthèse du 6-{2-[ethyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethyl}-undecan-6-ol (composé 9)

20

Ce composé est préparé selon le schéma réactionnel illustré à la Figure 3.

a) Ethyl-(3-phenyl-allyl)-amine

25 A 1 équivalent de cinnamaldéhyde (0,038 mmol ; 5 g) mélangé avec 10 ml d'éthanol est ajouté goutte à goutte 1 équivalent d'éthylamine à 70 % dans l'eau (0,038 mmol ; 2,44 g). On agite à température ambiante pendant 1 heure, puis on ajoute 2 équivalents de borohydrure de sodium (0,076 mmol ; 2,86 g) par petites spatules (réaction exothermique) et on laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure.
On ajoute alors une grande quantité d'eau et on extrait la phase organique avec du
30 dichlorométhane, on la sèche sur sulfate de sodium anhydre et on la concentre à sec.

On obtient 5,51 g de composé **13** sous forme d'une huile jaune (rendement : 90%).

b) 3-[ethyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-propionate d'éthyle

Dans un tricol de 50 ml sont mélangés 1 équivalent d'éthyl-(3-phenyl-allyl)-amine **13** (0,031 mmol ; 5 g), 1 équivalent de carbonate de potassium (0,031 mmol ; 4,3 g) et 25 ml de diméthylformamide. On ajoute alors goutte à goutte 1 équivalent de 3-bromopropionate d'éthyle (0,031 mmol ; 3,4 ml) et on agite à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec.

10 On obtient 6,5 g de composé **14** sous forme d'une huile jaune (rendement : 80%).

c) 6-{2-[ethyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-ethyl}-undecan-6-ol

Au montage préalablement séché, on ajoute 2 équivalents de copeaux de magnésium (0,023 mmol ; 560 mg) et on recouvre ces derniers d'éther anhydre. On ajoute un cristal d'iode et quelques gouttes de bromopentane pur ; on agite légèrement et on chauffe un peu si nécessaire. Lorsque la réaction est démarrée, on ajoute le reste de bromopentane (2 équivalents ; 0,023 mmol ; 2,86 ml) dilué dans de l'éther anhydre (réaction exothermique). On laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure environ. Quand tout le magnésium s'est dissous, on refroidit le milieu réactionnel à 0 °C, et on ajoute goutte à goutte 1 équivalent de 3-[ethyl-(3-phenyl-allyl)-amino]-propionate d'éthyle (0,012 mmol ; 3 g) **14** dilué dans de l'éther anhydre ; on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et on agite pendant 1 quart d'heure. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, puis une solution de chlorure d'ammonium à 0,1 M. On extrait la phase organique avec du dichlorométhane, on la sèche sur sulfate de sodium anhydre et on la concentre à sec. Le produit est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane/méthanol).

On obtient 227 mg de composé **9** sous forme d'une huile jaune (rendement : 6%).

Exemple 10 : Mise en évidence de l'effet myorelaxant des amines selon l'invention**a) Modèle de jonction nerf / muscle**



Le composé 1 a été testé sur un modèle de jonction nerf / muscle (plaque motrice) obtenu dans une préparation nerf phrénique / diaphragme isolé de rat (muscle strié) (Pollard B.J. et al, Br.J. Anaesth., 1988, 61, 419-424).

- 5 Ce test est prédictif d'un effet anti-rides, comme cela a été vérifié par la Demanderesse sur le diazépam, qui est à la fois actif in vivo chez l'homme et dans ce test à 10^{-4} M.

- 10 Le nerf phrénique et le diaphragme sont soigneusement isolés et placés dans une cuve de 50 ml remplie de liquide de survie (liquide de Krebs Henseleit) maintenu à une température de 37°C et oxygéné à l'aide d'un mélange oxygène/ CO_2 (95/5).

Les variations de tension du diaphragme sont enregistrées avec une pré-charge initiale de plusieurs grammes.

15

Après une période de relaxation de 30 mn, le diaphragme est stimulé indirectement par l'intermédiaire du nerf phrénique.

- 20 Sur chaque préparation, l'effet du composé à tester a été évalué sur les contractions induites par stimulation indirecte via stimulation sur le nerf phrénique (0.1 à 0.5 volts, 0.3 ms, 0.1 Hz). L'alvérine, connue comme composé myorelaxant à effet anti-rides d'après la demande FR-2 798 590, est utilisée comme témoin.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

25

PRODUIT	CONCENTRATION	% INHIBITION DES CONTRACTIONS
Alvérine	10^{-4} M	100%
Composé 1	10^{-4} M	100%

b) Test sur canaux calciques

- 30 Le test mesure la capacité d'un produit à inhiber par compétition la fixation d'agonistes de canaux calciques de type L, type Vérapamil. Ces canaux ont été identifiés au

niveau des fibroblastes humains (Baumgarten LB and coll (1992), *J. Biol. Chem*, 267, 10524-10530 et Chen CF and coll (1988), *Science*, 239, 1024-1026).

Les études sont réalisées à partir d'homogénats de cortex cérébral de rat (membranes isolées présentant à leur surface notamment les canaux calciques de type L).

Les conditions expérimentales selon le protocole décrit par Reynolds I.J. et al., 1986, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237, p.731, sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

10

Tableau 1

Test	Ligand	Conc.	Non spécifique	Incubation	Détection
Canal Ca ²⁺ (L, site verapamil)	[³ H](-) D 888	0.5 nM	D 600 (10 µM)	60 min. / 22°C	Comptage scintillation

D888 et D600 sont les molécules de référence spécifiques des canaux calciques de type L, site verapamil.

15 La liaison spécifique d'un ligand (D888 marqué) aux récepteurs (canaux calciques de type L, site verapamil) est défini comme la différence entre la liaison totale et la liaison non spécifique déterminée en présence d'un excès de ligand non radioactif. Les résultats sont exprimés en pourcentage de liaison spécifique témoin et en pourcentage d'inhibition de cette liaison en présence des composés testés.

20

Les valeurs d'IC₅₀ (concentration inhibant 50% de la liaison spécifique témoin) et du coefficient de Hill (nH) sont calculées pour les composés testés à partir des courbes de compétition selon un modèle de régression non linéaire. Ces paramètres sont obtenus par "curve-fitting" de l'équation de Hill.

25

Deux composés ont été testés : l'alvérine, qui est un agent myorelaxant inhibiteur de canaux calciques d'après la demande FR-2 798 590, et le composé 1 décrit précédemment (Exemple 1), chacun aux concentrations de 1 µM et 100 µM. Les mesures sont effectuées en double. La molécule de référence (D600) est
30 parallèlement testée à huit concentrations et en double pour obtenir une courbe de compétition permettant de valider ce test.



Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2

5

Composé	IC ₅₀
Alvérine	693 nM
Composé 1	325 nM

Le composé 1 selon l'invention est donc un meilleur inhibiteur de canaux calciques que l'alvérine.

10 c) Conclusion

Il ressort des deux tests ci-dessus que les composés selon l'invention sont des agents myorelaxants au moins aussi efficaces que l'alvérine, voire davantage, et utiles à cet effet dans le lissage des rides et ridules d'expression.

15

Exemple 11 : Composition cosmétique

20 Cette composition est préparée de manière classique pour l'homme du métier. Les quantités indiquées sont en pourcentages pondéraux.

	Composé 1	1	%
	Isostéarate de propylène glycol	13	%
	Polyéthylène glycol (8 OE)	5	%
25	Propylène glycol	3	%
	Pentylène glycol	3	%
	Stéarate de glycéryle et stéarate de polyéthylène glycol (100 OE)	5	%
	Mono-stéarate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE)	0,5	%
30	Alcool cétylique oxyéthyléné (20 OE) oxypropyléné (5 OP)	1	%
	Gélifiants	0,5	%
	Benzoates d'alkyle en C ₁₂₋₁₅	4	%

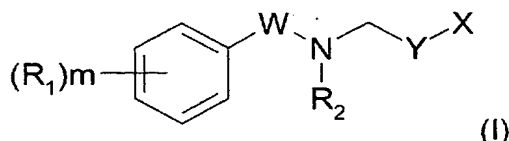
Ethanol	3	%
Hydroxyde de sodium	0,12	%
Conservateurs	0,7	%
Eau	qsp	100 %

5

Ce fluide est destiné à être utilisé en applications mono- ou biquotidiennes sur le visage et le front pour atténuer les rides et ridules d'expression et détendre les traits du visage.

REVENDECATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

R_1 désigne un groupe alkyle en C_1 - C_8 , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ou un groupe -CN, -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₂, -COR₁₁, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -NR₁₁-CO-R₁₂, -

10 NR₁₁-CO-NR₁₂R₁₃ ou -CF₃ ou un atome d'halogène,

où R_{11} , R_{12} et R_{13} désignent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 , linéaire ou ramifié, ou un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe -OR, -NRR', -COOR ou CF₃,

15 où R et R' désignent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 , linéaire ou ramifié,

R_2 désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C_1 - C_{12} , non substitué,

W est une chaîne alkylène ou alkénylène en C_2 - C_4 ,

20 X est un groupe -OR₁₁ ou -NR₁₁R₁₂, où R_{11} et R_{12} ont la signification indiquée ci-dessus,

Y désigne une chaîne alkylène ou alkénylène en C_{11} - C_{20} , linéaire ou ramifié, non substituée,

m est un entier compris entre 0 et 5,

25 étant entendu que, lorsque m est non nul, les groupes R_1 peuvent être identiques ou différents,

ou son sel d'addition avec un acide.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel est obtenu par
30 addition avec un acide inorganique choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique et phosphorique.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel est obtenu par addition avec un acide organique choisi parmi les acides succinique, fumarique, lactique, glycolique, citrique et tartrique.
- 5 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'il est tel que l'une au moins des conditions suivantes est satisfaite :
- $m = 0$ ou 1,
 - R_1 est un groupe $-OR_{11}$ où R_{11} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,
 - 10 ◦ R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 , linéaire ou ramifié, saturé,
 - W est une chaîne alkylène ou alkénylène en C_2-C_4 ,
 - X est un groupe $-OR_{11}$ où R_{11} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,
 - 15 ◦ Y est une chaîne alkylène en $C_{11}-C_{15}$, ramifiée, non substituée.
5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est tel que :
- $m = 0$ ou 1,
 - R_1 est un groupe $-OH$ ou $-OCH_3$,
 - 20 ◦ R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe éthyle,
 - W est une chaîne triméthylène ou propénylène,
 - X est un groupe $-OH$,
 - Y est une chaîne alkylène en $C_{11}-C_{12}$, ramifiée, non substituée.
- 25 6. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est tel que : $m = 0$; R_2 est un groupe éthyle ; $X = OH$; Y est une chaîne dipentylméthylène ; et W est une chaîne triméthylène.
7. Composition, adaptée à une application topique sur la peau, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) dans laquelle W peut en outre désigner une chaîne méthylène.
- 30 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le sel est obtenu par addition avec un acide inorganique choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique et phosphorique.
- 35

9. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le sel est obtenu par addition avec un acide organique choisi parmi les acides succinique, fumarique, lactique, glycolique, citrique et tartrique.

5

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que l'une au moins des conditions suivantes est satisfaite :

- $m = 0$ ou 1 ,
- 10 • R_1 est un groupe $-OR_{11}$ où R_{11} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 , linéaire ou ramifié, saturé,
- W est une chaîne alkylène ou alkénylène en C_2-C_4 ,
- 15 • X est un groupe $-OR_{11}$ où R_{11} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié,
- Y est une chaîne alkylène en $C_{11}-C_{15}$, ramifiée, non substituée.

20 11. Composition selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est tel que :

- $m = 0$ ou 1 ,
- R_1 est un groupe $-OH$ ou $-OCH_3$,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe éthyle,
- W est une chaîne triméthylène ou propénylène,
- 25 • X est un groupe $-OH$,
- Y est une chaîne alkylène en $C_{11}-C_{12}$, ramifiée, non substituée.

30 12. Composition selon la revendication 11, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est tel que : $m = 0$; R_2 est un groupe éthyle ; $X = OH$; Y est une chaîne dipentylméthylène ; et W est une chaîne triméthylène.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, caractérisée en ce que le composé de formule (I) représente de 0,1 à 2% du poids total de la composition.

35

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 13, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un composé choisi parmi : les agents desquamants ; les agents hydratants ; les agents dépigmentants ou propigmentants ; les agents anti-glycation ; les inhibiteurs de NO-synthase ; les agents stimulant la
5 synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation ; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes ; les agents myorelaxants ; les agents tenseurs ; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire ; les agents agissant sur la microcirculation ; les agents agissant sur le métabolisme
10 énergétique des cellules ; et leurs mélanges.

15. Utilisation cosmétique d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle W peut en outre désigner une chaîne méthylène, dans une composition adaptée à une application topique sur la
15 peau, comme agent destiné à lisser les rides et ridules.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que lesdites rides et ridules sont des rides et ridules d'expression.

20 17. Procédé de traitement cosmétique d'une peau ridée, comprenant l'application topique sur ladite peau d'une composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 14.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que ladite composition est
25 appliquée sur les zones du visage ou du front marquées par des rides et ridules d'expression et/ou sur les personnes présentant des rides et ridules d'expression.

19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé en ce que ladite composition est appliquée sur les rides et ridules disposées radialement autour de la bouche et/ou
30 des yeux et/ou horizontalement sur le front et/ou situées dans l'espace inter-sourcilier.

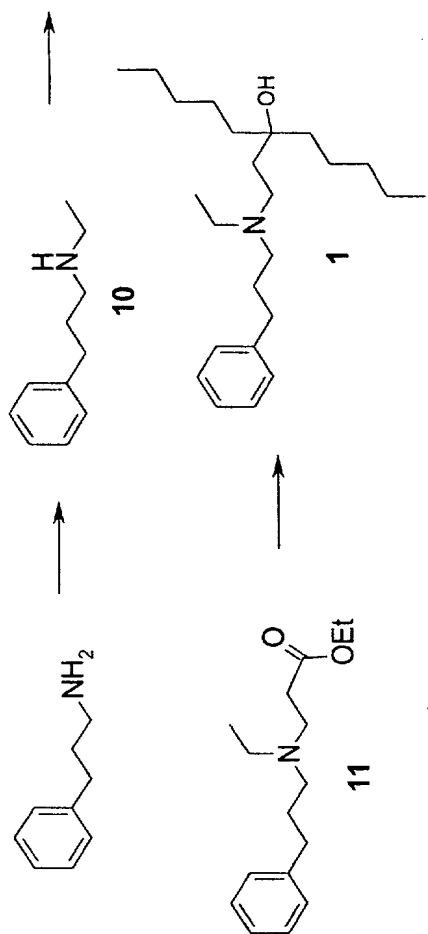


FIGURE 1

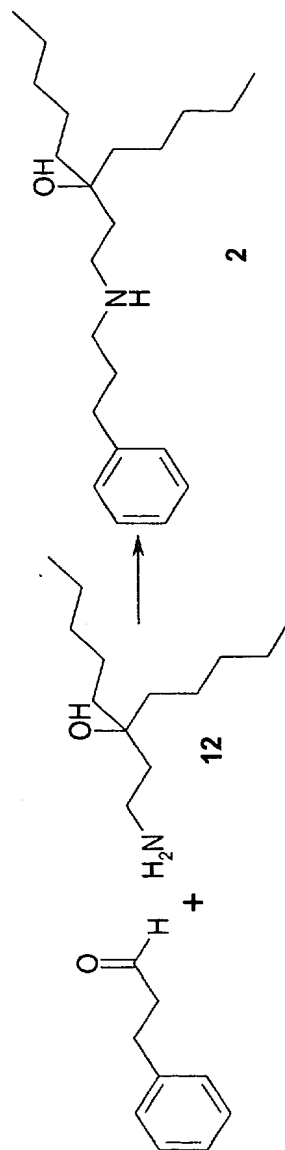


FIGURE 2

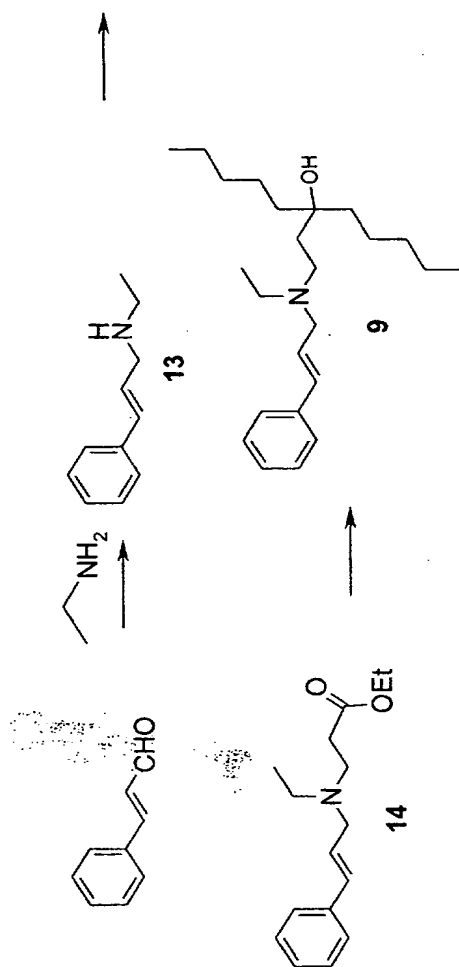


FIGURE 3

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

V s références pour ce dossier (facultatif)		OA02366/BN/ER	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0216321	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition, notamment cosmétique, comprenant une amine secondaire ou tertiaire.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'ORÉAL 14, rue Royale 75008 PARIS France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DALKO	
Prénoms		Maria	
Adresse	Rue	16, Résidence du Château de Courcelles	
	Code postal et ville	91190	GIF S/YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BRETON	
Prénoms		Lionel	
Adresse	Rue	14, rue de Satory	
	Code postal et ville	78000	VERSAILLES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BOULLE	
Prénoms		Christophe	
Adresse	Rue	22, rue Gambetta	
	Code postal et ville	LAGNY	77400
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom t qualité du signataire) 15 Novembre 2002 Emmanuelle RENARD			



• •

100

100

Docket No.: 231064USO

Filing Date: Herewith



22850